



I. FKF Szimpózium

Fiatal Kémikusok Fóruma

Konferencia kiadvány

Debrecen, 2019. április 3-5.

www.fkf.mke.org.hu



Szerkesztették:

Ádám Anna Adél

SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszék

Ziegenheim Szilveszter

SZTE TTIK Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

Lektorálta:

Dr. Pálinkó István, *egyetemi tanár*

a Magyar Kémikusok Egyesületének főtitkára

SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszék

ISBN 978-615-6018-00-7

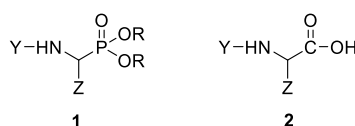
2019

AMINOFOSZFONÁTOK KÖRNYEZETBARÁT ELŐÁLLÍTÁSA KABACHNIK–FIELDS-REAKCIÓVAL

Tajti Ádám, Tóth Nóra, Kalocsai Dorottya, Szatmári Enikő, Keglevich György, Bálint Erika

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.

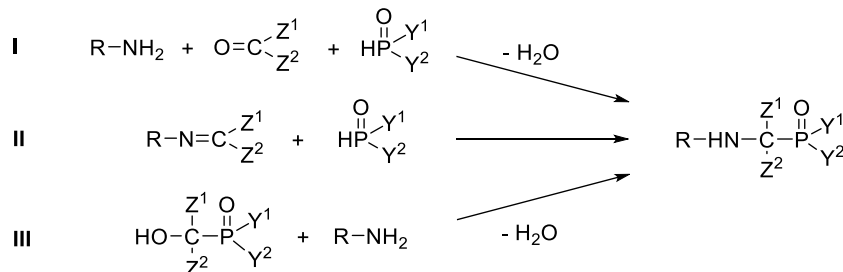
Az α -aminofoszfónátok (1) a természetes α -aminosavak (2) szerkezeti foszfor-analógjai, ahol a karboxil-csoport (C(O)OH) szerepét egy foszfónát egység (P(O)(OR)₂) tölti be (1. ábra).[1]



1. ábra: Az α -aminofoszfónátok (1) és az α -aminosavak (2) általános sémája

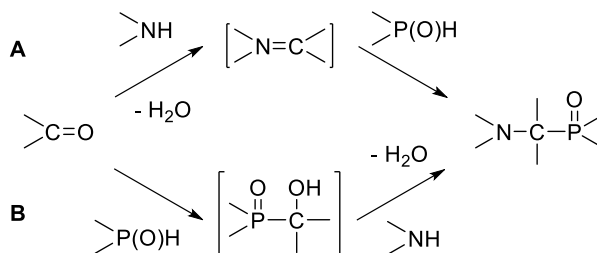
A szerkezeti hasonlóság miatt széleskörű biológiai aktivitással rendelkezhetnek, származékaik antibiotikumként, vírusellenes és rákellenes szerként, illetve enzim inhibitoroként is szolgálhatnak.[2] Gyógyászati felhasználásuk mellett gyomirtók, gombaölők és növekedésszabályzó készítmények hatóanyagaként a mezőgazdaságban is alkalmazásra találtak.

Az α -aminofoszfónátok és származékaik leggyakrabban alkalmazott előállításai lehetőségei a Kabachnik-Fields kondenzáció (I),[3] az iminre történő $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ reagens addíció vagy aza-Pudovik-reakció (II),[4] illetve az α -hidroxifoszfónátok reakciója aminokkal (III) (2. ábra).[5]



2. ábra: Az α -aminofoszfónát-származékok leggyakrabban alkalmazott előállításai lehetőségei

A Kabachnik–Fields (vagy foszfa-Mannich)-reakció egy primer vagy szekunder amin, egy oxovegyület (aldehid vagy keton) és egy $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ reagens vízkilépéssel járó „one-pot” kondenzációja. A reakció két úton mehet végbe (3. ábra).[6] Az első (A) út szerint az oxovegyület először az aminnal reagál, majd az így képződött imin $\text{C}=\text{N}$ kettőskötésre történik a $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ reagens addíciója. A másik úton (B) első lépésben egy α -hidroxifoszfónát képződik, amely az aminnal reagálva alakítja ki a terméket.

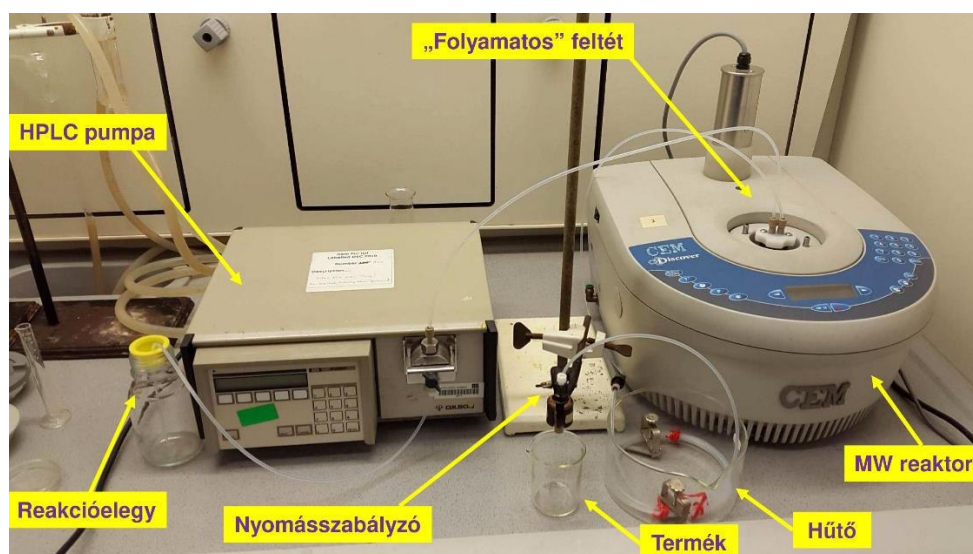


3. ábra: A Kabachnik–Fields-reakció lehetséges lejátszódási útjai

Az kondenzációt leggyakrabban valamilyen adalék (oldószer és/vagy katalizátor) jelenlétében hajtják végre, figyelmen kívül hagyva a környezetbarát megvalósítást.[7] Mikrohullámú (MW) körülmények között a legtöbb esetben nincs szükség katalizátor és oldószer alkalmazására, illetve a reakciók rövidebb idő alatt és jobb termeléssel játszódnak le, mint hagyományos melegítés hatására.

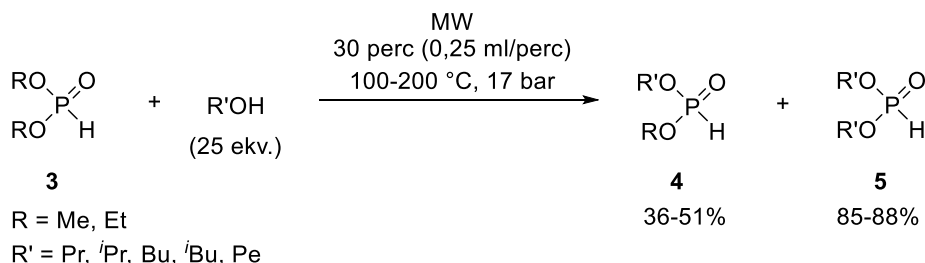
Munkánk során új P- vagy C-kiralitáscentrumot tartalmazó, illetve reaktív hidroxi-végcsoporttal rendelkező α -aminofoszfónát-származékok szintézisének megvalósítását tűztük ki célul MW körülmények között végzett környezetbarát Kabachnik–Fields-reakciókkal.

Első lépésben a kondenzációk kiindulási anyagaként is alkalmazható dialkil-foszfítok méretnövelt előállítását dolgoztuk ki, melyhez egy kereskedelmi forgalomban kapható CEM Discover szakaszos MW reaktorból és egy ezzel kompatibilis CEM áramlási cellából egy folyamatos MW rendszert alakítottuk ki (4. ábra).[8] A MW besugárzás, amit a MW reaktor magnetron tekerse biztosít, a cellában töltött tartózkodási idő alatt történik. A reakcióelegy áramlását egy HPLC pumpával valósítottuk meg. A reaktorból távozó termékelegy egy hűtőkörön keresztül jut a nyomásszabályzó szelepbbe, amely 17 bar nyomást biztosít a teljes rendszerben. Ezután a szelepből távozó szobahőmérsékletű és légköri nyomású elegy a termékgyűjtőbe csöpög.



4. ábra: A dialkil-foszfítok szintéziséhez kidolgozott folyamatos MW rendszer

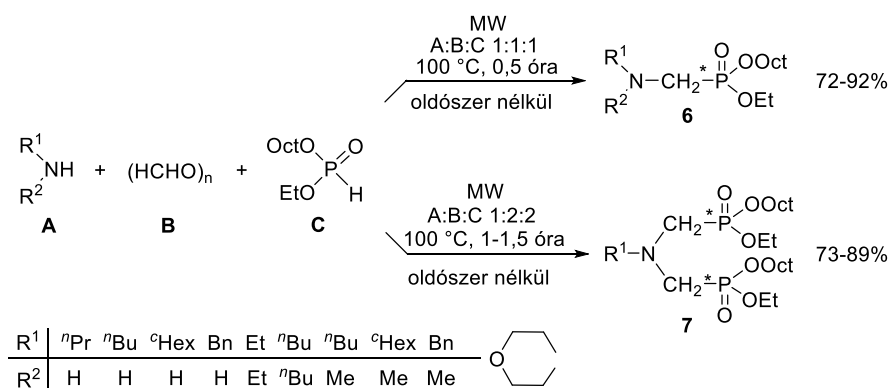
A dialkil-foszfítok szintézisének egy környezetbarát módszere az alkoholízis, melyben egy dialkil-foszfít és egy alkohol reakciójában a P-észter egyik vagy mindkét alkoxi-csoportja is lecserélődhet, így a reakció egyszeresen (4) és kétszeresen (5) átészterezett származékokat eredményezhet. A folyamatos üzemű megvalósítás, hasonlóan az általunk korábban vizsgált szakaszos kísérletekhez,[9] a körülmények változtatásával a kívánt termék irányába finomhangolható. Alacsonyabb hőmérsékleten (100-125 °C) a „vegyes” észterek (4) keletkeztek, míg magasabb hőmérséklet (175-200 °C) alkalmazása esetén a kétszeresen átészterezett termékek (5) domináltak (5. ábra). A folyamatos üzem előnye a szakaszos megvalósításhoz képest, hogy nagyobb mennyiségben tudtuk előállítani a termékeket, illetve rövidebb idő alatt játszódtak le a reakciók.[8]



5. ábra: Dialkil-foszfítok alkoholízise folyamatos MW reaktorban

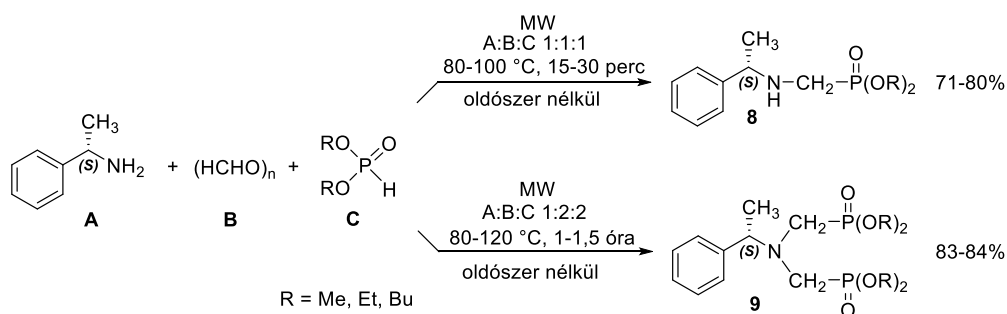
Az élő szervezetekben a kiralitás kulcsszerepet játszik a kémiai kapcsolatok kialakításában. A természetes α -aminosavak meghatározott (*L*) térállásban vannak jelen, ebből adódóan az α -aminofoszfónát-származékok kiralitása szintén fontos szerepet játszhat különféle kölcsönhatásokban.

Egy lehetőség a királis foszforatomot tartalmazó α -aminofoszfónátok szintézisére a foszforatomon különböző helyettesítőket tartalmazó $>P(O)H$ reagensek (pl. „vegyes” dialkil-foszfítok vagy alkil-fenil-*H*-foszfinátok [10]) Kabachnik–Fields-reakciója. Etil-oktil-foszfít, különféle primer vagy szekunder aminok és paraformaldehid oldószer és katalizátor nélkül végzett kondenzációjával királis foszforatomot tartalmazó α -aminofoszfónátokhoz jutottunk (6. ábra).[11] A mono-származékokat (6) ekvivalens mennyiségű reagensekkel 100 °C-on fél óra besugárzás után kaptuk. A kétszeres kondenzációk során feleslegben vett paraformaldehiddal és etil-oktil-foszfíttal azonos hőmérsékleten (100 °C) hosszabb reakcióidőre (1-1,5 óra) volt szükség a bisz-vegyületek (7) keletkezéséhez.



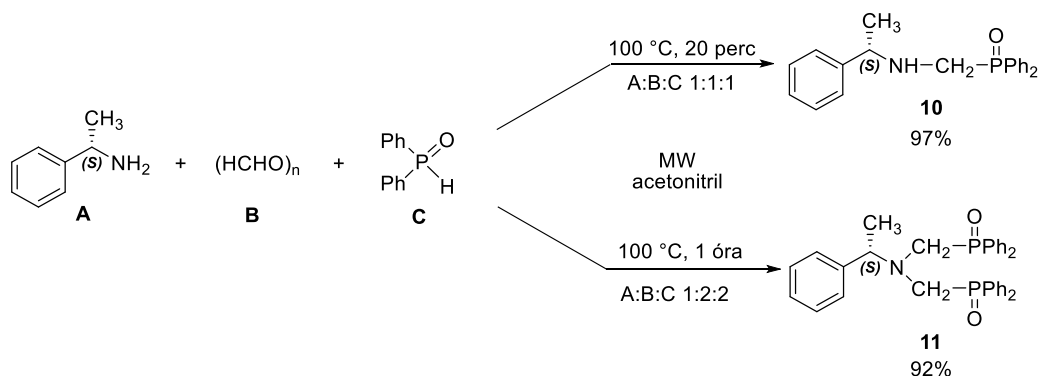
6. ábra: P-Királis mono-(6) és bisz(α -aminofoszfónátok) (7) előállítása etil-oktil-foszfíttól kiindulva

Királis α -aminofoszfónát-származékok optikailag aktív aminok Kabachnik–Fields-reakciójával is előállíthatók. (*S*)- α -Feniletilaminból, paraformaldehiddal és különféle dialkil-foszfítokból kiindulva C-királis mono- (8) és bisz(α -aminofoszfónátokat) (9) szintetizáltunk oldószer és katalizátor felhasználása nélkül (7. ábra).[12]



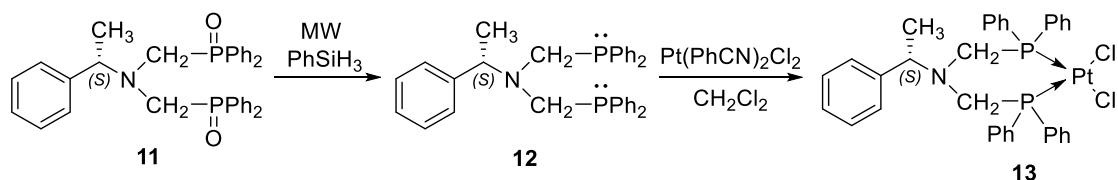
7. ábra: Optikailag aktív mono- (8) és bisz(α -aminofoszfónátok) (9) szintézise

A kondenzációt difenilfoszfin-oxidra is kiterjesztettük, ahol kiváló termeléssel kaptuk az optikailag aktív α -aminofoszfín-oxidokat (10 és 11) (8. ábra).[12] A reakciók hatékonyan játszódtak le katalizátor nélkül, azonban a homogenitás biztosításához szükség volt kevés acetonitril hozzáadására.



8. ábra: Optikailag aktív α -aminofoszfín-oxidok (10 és 11) előállítása

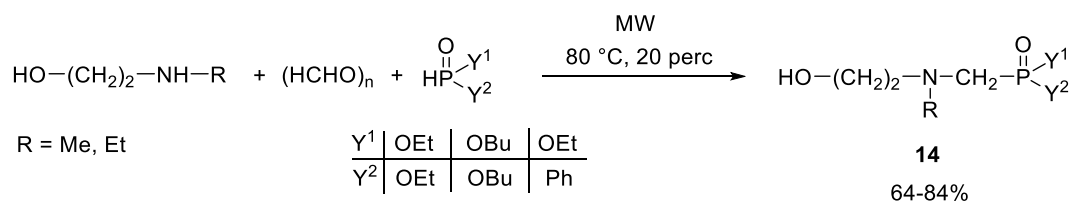
A bisz(α -aminofoszfín-oxid) (11) környezetbarát deoxigénezésével egy optikailag aktív kétfogú P-ligandumot (12) állítottunk elő, melyet platina(II)-komplex (13) képzésben hasznosítottunk (9. ábra).[12]



9. ábra: Optikailag aktív kétfogú P-ligandum (12) szintézise és hasznosítása platina-komplexben (13)

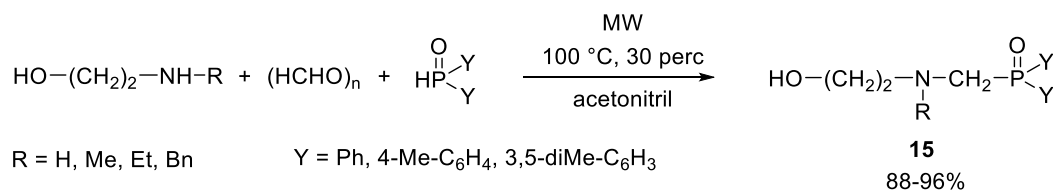
A reaktív végcsoportot tartalmazó α -aminofoszfónát- és α -aminofoszfín-oxid-származékok speciális tulajdonságokkal rendelkeznek az alapvegyületekhez képest: tovább funkcionálizálhatók vagy bizonyos esetekben polimer hordozóhoz rögzíthetők.

Egy lehetséges reaktív végcsoport a láncvégi hidroxicsoprot, amely aminoalkoholokból kiinduló Kabachnik–Fields-reakcióval is kialakítható. Aminoalkoholok, paraformaldehid és P-reagensek (dialkil-foszfítok vagy etil-fenil-*H*-foszfínát) katalizátor- és oldószermentes kondenzációjával 2-hidroxietyl- α -aminofoszfónátokat és 2-hidroxietyl- α -aminofoszfínátokat kaptunk (10 ábra).



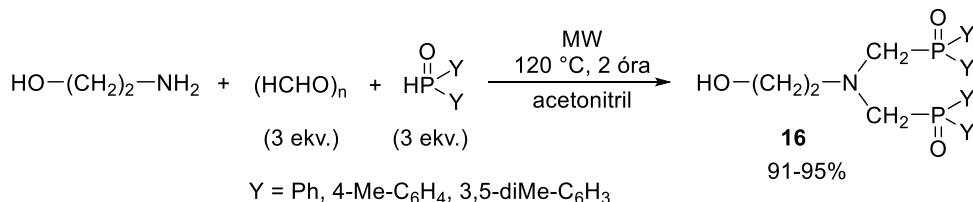
10. ábra: 2-Hidroxietyl- α -aminofoszfónátok és 2-hidroxietyl- α -aminofoszfínátok (14) szintézise

Aminoalkoholok (etanolamin, illetve *N*-alkil-etanolaminok), paraformaldehid és szekunder foszfín-oxidok hasonló reakciójával 2-hidroxietyl- α -aminofoszfín-oxidok (15) nyerhetők (11 ábra).



11. ábra: Aminoalkoholok Kabachnik–Fields-reakciója paraformaldehiddel és szekunder foszfín-oxidokkal

Etanolaminból kiindulva a kétszeres Kabachnik–Fields reakciót is megvalósítottuk, így hidroxi-végcsoportot tartalmazó bisz(α -aminofoszfín-oxidokhoz) (**16**) jutottunk (12. ábra).



12. ábra: Etanolamin kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója szekunder foszfín-oxidokkal

Az előállított új α -aminofoszfónát-származékok szerkezetét ³¹P, ¹³C és ¹H NMR spektroszkópiával, illetve HRMS vizsgálatokkal igazoltuk.

- [1] V. P. Kukhar, H. R. Hudson; *Aminophosphonic and Aminophosphinic acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley, Chichester, 2000.
- [2] Á. Tajti, G. Keglevich; The importance of organophosphorus compounds as biologically active agents, In: Keglevich, G. (ed.) *Organophosphorus Chemistry*, Berlin: Walter de Gruyter GmbH, 2018, Ch. 3, pp. 53-65.
- [3] E. Bálint, Á. Tajti, D. Kalocsai, B. Mátravölgyi, K. Konstantin, M. Czugler, G. Keglevich; *Tetrahedron*, **2017** (73) 5659-5667.
- [4] E. Bálint, Á. Tajti, A. Ádám, I. Csontos, K. Karaghiosoff, M. Czugler, P. Ábrányi-Balogh, G. Keglevich; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2017** (13) 76-86.
- [5] N. Z. Kiss, Z. Rádai, Z. Mucsi, G. Keglevich; *Heteroatom Chemistry*, **2016** (27) 260-268.
- [6] G. Keglevich, A. Fehérvári, I. Csontos; *Heteroatom Chemistry*, **2011** (22) 599-604.
- [7] E. Bálint, A. Tripolszky, Á. Tajti; Synthesis of α -aminophosphonates by the Kabachnik–Fields reaction and by the Pudovik reaction, In: Keglevich, G. (ed.) *Organophosphorus Chemistry*, Berlin: Walter de Gruyter GmbH, 2018, Ch. 6, pp. 108-147.
- [8] E. Bálint, Á. Tajti, N. Tóth, G. Keglevich; *Molecules*, **2018** (23) 1618.
- [9] E. Bálint, Á. Tajti, L. Drahos, G. Ilia, G. Keglevich; *Current Organic Chemistry*, **2013** (17) 555-562.
- [10] E. Bálint, R. E. Tóth, G. Keglevich; *Heteroatom Chemistry*, **2016** (27) 323-335.
- [11] Á. Tajti, E. Bálint, G. Keglevich; *Current Organic Synthesis*, **2016** (13) 638-675.
- [12] E. Bálint, Á. Tajti, D. Kalocsai, B. Mátravölgyi, K. Konstantin, M. Czugler, G. Keglevich; *Tetrahedron*, **2017** (73) 5659-5667.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás az NKFIH FK123961, K119202, FIEK_16-1-2016-0007 és 2018-2.1.11-TÉT-SI-2018-00008 pályázatok részfinanszírozásával, valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3-III-BME-251 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.